Beiträge zur Synthese von Phosphorsäureestern des Glycerins und einiger Hexosen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

genehmigt von der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

HERBERT MÜLLER

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 4. März 1940
Tag der Promotion: 21. Juni 1940

N 15

Referenten: Prof. Dr. B r i g l

Prof. Dr. L e u c h s

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Die vorstehende Arbeit wurde vom Frühjahr 1937 bis zum Herbst 1939 im Institut für Veterinärchemie der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. P. B r i g l angefertigt. Herrn Prof. Dr. Brigl bin ich für das wohlwollende Interesse und die weitgehende Unterstützung, die er meiner Arbeit zuteil werden ließ, zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Allgemeiner Teil

Die Phosphorsäure nimmt im biologischen Geschehen eine hervorragende Stellung ein, sind doch eine Reihe wichtigster Lebensvorgänge an ihre Gegenwart geknüpft. Abgesehen von anorganischen Phosphaten wie dem Calciumphosphat der Knochen fand man im Laufe der Zeit eine immer größere Zahl organischer Phosphorsäureverbindungen. Phosphorsäure kann mit Eiweißkörpern verknüpft sein in Form der Phosphorproteide, wozu das Casein gehört. Hierin ist sie voraussichtlich an die Alkoholgruppe des Serins gebunden. Wesentlich komplizierter sind die Nucleoproteide der Zellkerne mit ihren Nucleinsäuren, in denen an einen Zuckerrest einerseits Purin- und Pyrimidinkörper gebunden sind, andererseits Phosphorsäuren. Eine andere lange bekannte Gruppe sind die Phosphatide, deren biologische Funktionen immer stärker in Erscheinung treten. Sie stellen nicht nur rein chemisch, sondern auch biologisch einen Zusammenhang mit den Fetten her, zum anderen teilt man ihnen eine bedeutsame Rolle im Stoffaustausch zwischen Zelle und Gewebe zu. Zu diesen lange bekannten Phosphorverbindungen haben nun die Forschungen des letzten Jahrzehntes noch eine ganze Reihe neuer hinzugefügt. Bei der Arbeit des Muskels wandert Phosphorsäure in feinem Mechanismus von einer organischen Substanz zur anderen, je nach Bedarf des Körpers. Man fand hier die Kreatinphosphorsäure, die Adenosin-mono- und tri-phosphorsäuren und schließlich eine ganze Gruppe von Phosphorsäureestern der Zucker. Erinnert sei auch daran, daß Phosphorsäure eintreten kann in das Lactoflavin, wodurch es zum gelben Atmungsferment von Warburg [1] wird. Die Cofermente von Euler [2] und Warburg [3], die den Wasserstofftransport vermitteln, sind Kombinationen von Nucleinsäuren mit Nicotinsäureamid. Von diesen verschiedenen Estern sei nur auf die Zuckerphosphorsäuren näher eingegangen.

Zu ihrer Auffindung gaben den Anstoß Buchners [4] Beobachtungen, daß eine Gärung auch im zellfreien Preßsaft aus zerriebener Hefe möglich ist und Wroblewskis [5] Nachweis der Beschleunigung dieser Gärung durch Zugabe von wasserlöslichen Phosphaten. Harden und Young [6] isolierten darauf aus Gäransätzen erstmalig eine Kohlenhydratphosphorsäure, deren Konstitution als Fructose-diphosphat [7] aus folgenden Beobachtungen erkannt wurde: der Harden-Young-Ester verliert durch Hydrolyse mit Säuren oder nach Versuchen von Neuberg [8] bei Verwendung von Schimmelpilzen leicht eine Phosphorsäure und geht dabei in die vom gleichen Autor isolierte Fructose-monophosphorsäure [9] über; Totalhydrolyse führt zur freien Fructose [10]. Schon das Calciumsalz (Candiolin) des Harden-Young-Esters spaltet bei längerer Einwirkung von siedendem Wasser Phosphorsäure ab. Das

---

1) Warburg u. Christian, Bio. Z. 254, 438 (1933)
2) v. Euler, H.S. 237, 1 (1935) ; H.S. 240, 113 (1936)
3) Warburg, Bio.Z. 286 (1936)
4) Buchner, B. 30, 170 (1897)
5) Wroblewski, J.pr.Ch.(2) 64, 10
6) Harden, Young, Proc. Roy. Soc. 81, 528 (1909)
7) Harden, Young, Bio.Z. 32, 173 (1911)
8) Neuberg, Bio.Z. 181, 481 (1927)
9) Neuberg, Bio.Z. 88, 432 (1918)
10) Lebedew, Griaznoff, B. 45, 3256 (1925)

Endergebnis einer schrittweisen Methylierung ist Tetramethyl-methyl fructo-furanosid [11, 12] und gleichfalls Phosphorsäure. Das Cymophosphat, wie E u l e r die Hexose-di-phosphorsäure benannte, bildet ein Phenylhydrazon und unter Verlust einer Phosphorsäure ein Osazon [13], wodurch deren Haftstelle am Kohlenstoff 1 erwiesen ist. Das gleiche Osazon ist aus dem Neuberg-Ester erhältlich [14]. R o b i s o n [15] und K i n g schieden ferner aus Hefepreßsaft ein Gemisch von Fructose-, Glucose- und Mannose-6-phosphat ab, als dessen Hauptkomponente die Glucose-6-phosphorsäure erkannt wurde. Die Ester des Robison-Gemisches stehen in enzymatischem Gleichgewicht [16] miteinander. Der Zuckerabbau im tierischen Organismus bedient sich der gleichen Körper. Das Lactacidogen E m b d e n s [17] ist identisch mit dem Gleichgewichtsgemisch R o b i s o n s. Auch hier tritt Hexose-diphosphat auf [18]; außerdem konnte C o r i [19] eine Glucose-1-phosphorsäure isolieren.

Die Versuche zur Synthese derartiger Ester sind ebenso alt [20] wie die Erkenntnisse, doch haften den Methoden noch wesentliche Mängel an. Meist bediente man sich eines von E. F i s c h e r [21] ausgearbeiteten Verfahrens, bei dem Phosphoroxychlorid bei Gegenwart von Pyridin oder anderer HCl-bindender Mittel zur Umsetzung kam. Falls der zu phosphorylierende Stoff einigermaßen empfindlich war, mußte bei Temperaturen unter 0° gearbeitet werden, teilweise [22] bei - 50°. Ein weiterer Nachteil ist die Neigung der Phosphorsäure, mit mehreren Säuregruppen gleichzeitig einzutreten. Man erhält ein Gemisch der verschiedensten, meist wasserlöslichen Reaktionsprodukte, aus denen man den gewünschten Körper in Form seiner alkoholunlöslichen Calcium- oder Bariumsalze ausfällt. Anschließende Reinigung über Alkaloidsalze brachte nicht immer die erforderliche Einheitlichkeit. Aus der reichen Literatur [23 bis 25] ist als gelungene Synthese eines Naturesters nur die von L e v e n e [25] zu nennen, der durch Phosphorylieren von Monoacetonglucose den Robison Ester (im engeren Sinne) gewann. C o r i [19] berichtet bei der Beschreibung der Glucose-1-phosphorsäure anschließend über deren Synthese.

Auf der Suche nach einem besseren Verfahren wurde auf Diphenyl-phosphorsäurechlorid $(C_6H_5O)_2POCl$ zurückgegriffen, das bequem zugänglich ist und sich nach meinen Versuchen leicht mit Substanzen kuppeln läßt, die nur noch eine freie Hydroxylgruppe tragen, wenn es damit bei Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur zusammengebracht wird. Über die Versuche ist schon in einer vorläufigen Ver-

---

11) Morgan Robison, Bioch.Journ. (1928) 22, 1270
12) Levene u. Raymond, Journ.Biol.Chem. 80, 633 (1929)
13) Lebedew, Bio.Z. 20, 114 (1909)
14) Robison u. King, Bioch.Jour. 25, 323 (1931)
15) Robison, Bioch.Journ. 16, 809 (1922)
16) Lohmann, Bio.Z. 262, 137 (1933)
17) Embden, H.S. 93, 1, 94 (1914)
18) Embden, H.S. 141, 227 (1924)
19) Cori, Colowick, Cori, Journ.Biol.Chem. 121, 465 (1937)
20) Neuberg u. Pollack, Bio.Z., 26, 523 (1910)
21) E. Fischer, B 47, 3193 (1914)
22) Raymond, Levene, Journ.Biol.Chem. 83, 619 (1929)
23) Hatano, Bio.Z. 159, 175 (1925), Bio.Z. 162, 479 (1925)
24) Nodzu, Journ. of Bioch. Tokio, 6, 31 (1925)
25) Levene, Raymond, Journ.biol.Chem. 91, 757 (1931)
26) Levene, Mayer, Journ.biol.Chem. 48, 223 (1921)
27) Levene, Raymond, Journ.biol.Chem. 89, 479 (1930)

öffentlichung berichtet [28]. Die so entstehenden Diphenylderivate der gewünschten Phosphorsäureester stellen nun in der Mehrzahl der untersuchten Fälle ausgezeichnet kristallisierende Körper dar. Eine kleine Zusammenstellung zeigt das ohne weiteres.

	Alkohol-Komponente	Ort d. Eintr. d. Diphenyl-phosphor-säure	Schmelz-punkt
I	Aceton-glycerin	α-Stellung	amorph
II	1.3-Benzal-glycerin	ß-Stellung	72.5
III	1.2-Aceton-3.5-benzal-glucose	6-Stellung	amorph
IV	2.3.4.5-Diaceton-fructose (β)	1-Stellung	52.5°
V	1.2.4.5-Diaceton-fructose (α)	3-Stellung	71-72°
Vb	1.2-Monoaceton-fructose	3-Stellung	136°
VI	2.3.4.5-Dibenzal-fructose	1-Stellung	114-115°
IX	2.3-Monoaceton-fructo-furanose	1 u. 6-Stellung	120.5°

Mit Ausnahme von Acetonglycerin und Acetonbenzal-glucose sind die Phosphoester kristallin mit scharfen Schmelzpunkten. Die Ausbeuten sind ausgezeichnet.

Inzwischen erschien eine Arbeit von Z e t z s c h e und B ü t t i k e r [29], die sich für ähnliche Zwecke des Dianilidophosphorsäurechlorids bedient. B r e d e r e c k [30] berichtet über die Synthese einer Adenylsäure mit Diphenylphosphorsäurechlorid.

Es fragte sich nun, ob in diesen Phenylestern in einfacher Weise die Ablösung der beiden Phenylreste gelingt. Spaltungsversuche in alkalischem Medium - mit methanolischer Barytlauge - blieben undurchsichtig. Durch Stehenlassen in etwa 70 %iger Essigsäure dagegen wurde an einigen Körpern die Ablösung von freiem Phenol erzielt. In anderen Fällen allerdings versagt diese einfache Methodik; die Körper sind nicht so leicht angreifbar, ohne daß im einzelnen gesagt werden könnte, von welchen Besonderheiten im Bau das abhängt. Hier bewährt sich eine andere Spaltmethode.

Ein Verfahren von W o l f e s und K r a u s [31], Benzyläther von Phenolen und aliphatischen Alkoholen durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Platinmetallen an der Sauerstoffbrücke zu sprengen, wurde erstmalig von F r e u d e n b e r g [32] auf Benzyläther von Zuckern übertragen. Auch an Benzalzuckern läßt läßt sich diese Spaltung in freie Alkoholgruppen und Toluol durchführen und wurde von B r i g l und W i d m a i e r [33] bei

---

28) Brigl, Müller, B. 72, 2121 (1939)
29) B. 73, 47 (1940)
30) Z. f. Angew. Ch. 576 (1939)
31) Wolfes u. Kraus, C. 1925 I, 1808, C. 1925 II, 226
32) Freudenberg, B. 61, 1754 (1928)
33) Brigl u. Widmaier, B. 69, 1221 (1936)

der Synthese von Disacchariden zur Abtrennung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials benutzt. Es war zu prüfen, ob diese hydrierende Spaltung sich auch auf Phenylderivate übertragen ließ. Ein erster Versuch wurde schon früher von G r ü n e r [34], einem früheren Mitarbeiter Brigls, angestellt. Es ergab sich, daß es sehr stark auf die Art des Katalysators ankommt. Wirksam im großen Umfang war nur Platinoxyd nach A d a m s und S h r i n e r [35]. Als orientierender Versuch wurde Diphenylphosphorsäure hydriert. Es wurden pro Mol Diphenylphosphorsäure nicht nur 2 Mol Wasserstoff aufgenommen, der Verbrauch kam 8 Molen sehr nahe.

2 Mol Wasserstoff wären erforderlich, wenn nur die Bindung zwischen dem Phosphor und den Phenylresten gelöst werden soll.

$$R - OPO(O\,C_6H_5)_2 + 2\,H_2 = R - OPO(OH)_2 + 2\,C_6H_6$$

Der Mehrverbrauch läßt sich nur erklären durch die Annahme, daß das Benzol gleich weiter hydriert wird zum Cyclohexan:

$$2\,C_6H_6 + 6\,H_2 = 2\,C_6H_{12}$$

Die Sprengung der Sauerstoffbrücke wird außerdem belegt durch Arbeiten von B r o w n, D u r a n d und M a r v e l [36], die mit Platinoxyd nach Adams Anisol zu Hexahydrobenzol, Phenol aber zu Cyclohexanol hydrieren.

Es ließ sich auch in der Tat aus der Reaktionsflüssigkeit ein leicht kristallisierender Anteil abtrennen, der sich analytisch als reines C_6H_{12} erwies. In der wässerigen Lösung war andererseits Phosphorsäure nachweisbar, die also unter diesen Bedingungen nicht reduziert wurde. Das gleiche Verfahren der hydrierenden Spaltung in Methanol oder Essigsäure als Lösungsmittel ließ sich nun auch auf die gemischten Ester der Zuckergruppe anwenden, die der Einwirkung von Essigsäure widerstanden.

Die Versuche begannen mit den Glycerinderivaten Acetonglycerin I und Benzalglycerin II, um wesentliche Unterschiede zwischen den primären und sekundären Alkoholgruppen hinsichtlich der Veresterungsgeschwindigkeiten aufzuzeigen. Das Aceton besetzt am Glycerin die Hydroxylgruppen am Kohlenstoff 2 und 3; der Benzaldehyd kann die gleichen Stellen einnehmen, zeigt aber größere Neigung zum Eintritt in die beiden primären Alkoholgruppen am Kohlenstoff 1 und 3. Letzteres erfolgt besonders bei Gegenwart von Chlorwasserstoff [37]. Ein bedeutender Unterschied in der Schnelligkeit der Umsetzung am primären Hydroxyl im Acetonglycerin und am sekundären im Benzalglycerin wurde nicht festgestellt. In beiden Fällen trat der Diphenylphosphorsäurerest leicht ein und blieb auch bei der weiteren Verarbeitung zwecks Ablösung der Phenylgruppen fest im Molekül haften. Zwar zeigten die sekundär veresterten Körper 2-Phospho-benzalglycerin II und 3-Phospho-diaceton-fructose V eine deutliche Neigung zum Selbstzerfall unter Abspaltung von Phenol, doch blieb die Bindung zwischen der Phosphorsäure und dem Stammkörper erhalten. Besonders beim Acetonglycerin-phosphoester I

---

34) Brigl, Privatmitteilung
35) Adams u. Shriner, Journ.Am.Chem.Soc. 45, 2171 (1923)
36) Brown, Durand u. Marvel, Am.Chem.Soc. 58, 1, 594
37) Ztschr.physiol.Chem. 191, 215 (1930)

wurden nun die verschiedenen Möglichkeiten der Spaltung durchprobiert. Die Hydrierung in Methanol mit Platinoxyd als Katalysator führte zur Ablösung der Phenylreste und - wie die Titration einer Probe mit Baryt ergab - so gut wie vollständig. Gleichzeitig war aber in dem sauer gewordenen Medium, dem die Substanz fast 24 Stunden aufgesetzt war, ein erheblicher Teil des Acetons mit abgelöst. Es war nur ein Gemisch von α-glycerinphosphorsaurem Barium mit acetonglycerin-phosphorsaurem Barium zu isolieren. Dampfte man aber die saure Flüssigkeit unter Wasserzusatz im Vakuum ein, so wurde auch der Rest des Acetons abgelöst und reine α-Glycerinphosphorsäure als Bariumsalz gefaßt. Sehr viel einfacher war es aber, mit Essigsäure bei etwas erhöhter Temperatur stehen zu lassen, wodurch in einer Operation Phenol und Aceton abgelöst wurden. Dieses Verfahren bewährte sich vor allen Dingen beim Benzalglycerin-phosphoester. Hier hatte die Hydrierung zu einem undefinierbaren Gemisch geführt. Auf Grund späterer Erfahrungen bei anderen Benzalkörpern wird vermutet, daß der Benzalrest im wesentlichen ohne Abspaltung im Benzolkern aufhydriert worden ist.

Es wurde nun zur Phosphorylierung von Zuckern übergegangen. Versuche zur direkten Einführung der Phosphorsäure mit Hilfe von Diphenyl-phosphorsäurechlorid in Fructose oder Mannit bei Gegenwart von Pyridin verliefen undurchsichtig. Zwar wurden größere Mengen von Pyridinchlorhydrat ausgeschieden, im Reaktionsgemisch steckten jedoch erhebliche Mengen von Triphenylphosphat. Diese müssen durch eine Phenylwanderung entstanden sein. Besser gelangen die Versuche mit solchen Zuckerabkömmlingen, die nur eine freie Hydroxylgruppe enthielten. Gewählt wurden die 1.2-Aceton-3.5-benzalglucose sowie die α- und ß-Diacetonfructose und die Dibenzalfructose. Von diesen interessierte die Acetonbenzalglucose deswegen, weil ihre Phosphorylierung und nachfolgende Abspaltung der Seitenringe zur 6-phosphoglucose führen sollte, also dem Robison-Ester. Leider ergaben sich hierbei zwei Schwierigkeiten. Einmal war das Kupplungsprodukt amorph, außerdem aber verlief die Hydrierung nicht einheitlich. Offenbar war der Benzalrest der Grund dieser Störung. Es wurde deshalb auf die genannten Fructosederivate zurückgegriffen. Die Kuppelungen verliefen hierbei normal und auch die hydrierenden Abspaltungen der Phenylreste gingen wenigstens bei den Acetonkörpern in dem gewünschten Sinne. Bei der Benzalfructose waren die Störungen analog den anderen Benzalkörpern. Bei der ß-Diacetonfructose blieben die beiden Acetonreste im Molekül, bei der α-Diacetonfructose wurde bei der hydrierenden Spaltung ein Aceton in der Stellung 4.5 abgelöst. Beim Stehenlassen in Essigsäure wurde das gleiche Aceton abgespalten, jedoch die Phenylreste zunächst nicht berührt. Erst sehr energische Einwirkung ergab weitergehende Spaltung. Die sehr ähnlich gebauten Phosphoester der ß-Diacetonfructose und der Dibenzalfructose erwiesen sich übereinstimmend als ungeeignet zum hydrolytischen Abbau; sie wurden von starker Essigsäure überhaupt nicht angegriffen. Daneben wurden noch Versuche unternommen zur Phosphorylierung von Zuckern, deren Alkoholgruppen nur partiell abgedeckt waren. Zur Verfügung stand hier die 2.3-Monobenzal-fructose, ein Nebenprodukt der Darstellung von Dibenzalfructose. Die Phosphorylierung in Pyridinlösung mißlang; schließlich führte Umsetzung in Gegenwart von wasserfreiem Kaliumcarbonat in einem passenden Lösungsmittel - hier Dioxan - zum Ziel. Das Reaktionsprodukt überraschte, indem es laut Analyse zwei Monobenzalfructosereste mit einer Phosphorsäure verband und außerdem Kalium enthielt. Es wurde als Kaliumsalz einer Bis-(monobenzalfructose)-phosphor-

säure gedeutet und entstand vermutlich unter Disproportionierung des Diphenyl-phosphorsäure-chlorids. Hiermit wurde eine Reihe neuer Phosphoester eröffnet, denen wie bei den Nucleinsäuren die Verknüpfung zweier Zuckerreste mittels Phosphorsäure gemeinsam ist. Die Bis-Ester wurden von allen bisher in dieser Arbeit verwendeten Glycerin- und Zuckerkomponenten hergestellt, jedoch unter Verwendung des Monophenyl-phosphorsäure-dichlorides, das als Nebenprodukt der Darstellung von Diphenyl-phosphorsäure-monochlorid reichlich anfällt. Die Umsetzung des Dichlorides mit den Alkoholkomponenten verlief stets leicht, führte jedoch zu amorphen Produkten, von denen bisher noch keine vollauf befriedigende Analysenergebnisse zu erhalten waren. Eine Ausnahme bildete lediglich der Bis-(Dibenzalfructose) phosphoester, der in feinen Nädelchen vom Schmp. 156-159° erhalten wurde. Die Essigsäurehydrolyse der angreifbaren Ester führt nach den bisher vorliegenden Erfahrungen zur Ablösung des einen Zuckerrestes. Die Körper bedürfen noch einer näheren Untersuchung, die ich mir vorbehalte. Aus der Literatur ist nur die Synthese einer Bis-Aceton-glycerin-phosphorsäure durch F i s c h e r [38] bekannt.

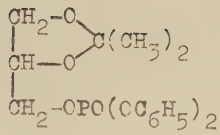
Die Brauchbarkeit des Phosphorylierungsverfahrens sollte nun an der Synthese des Harden-Young-Esters aufgezeigt werden. Ein geeignetes Derivat der Fructo-furanose, in der die Stellungen 2,3,4 besetzt sind, war bisher nicht bekannt. Es stellte sich jedoch heraus, daß man sehr wohl von der durch Z e r v a s und S e s s l e r [39] zuerst dargestellten 2.3-Aceton-fructofuranose ausgehen konnte. Läßt man darauf zwei Mol. Diphenyl-phosphorsäurechlorid einwirken, so bekommt man einen kristallisierten Phenylester, der seine zwei Phosphorsäurereste in Stellung 1 und 6 enthalten dürfte. Leider erwies sich diese, voraussichtlich dem Harden-Young-Ester schon so nahe stehende Substanz als kein zur Spaltung geeignetes Material. Gegen die Essigsäurespaltung war es beständig, bei der hydrierenden Spaltung wurden zwar die Phenylgruppen abgespalten, jedoch verlor es - vielleicht erst bei der weiteren Verarbeitung - durch die vorübergehend auftretende, stärkere Säurereaktion auch einen Phosphorsäurerest, während das Aceton im Molekül verblieb. Es wird sich vermutlich bei der abgespaltenen Phosphorsäure um die in 1-Stellung befindliche handeln, da eine leichte Ablösung dieses Restes bei der natürlichen Fructose-di-phosphorsäure schon festgestellt ist.

Ich versuchte nun, die Schwierigkeit durch Synthese der bisher nicht bekannten Benzal-fructo-furanose zu umgehen. Ich konnte auch, ganz analog wie bei der entsprechenden Acetonfructose vorgehend, eine 1.6-Dibenzoyl-benzalfructose aufbauen. Da frühere Arbeiten von B r i g l und W i d m a i e r [33] erhebliche Unterschiede feststellten, in der Möglichkeit, Benzalkörper hydrierend zu spalten, untersuchte ich zunächst dieses Benzalderivat auf seine Spaltbarkeit. Es zeigte sich, daß man mit Palladium als Katalysator, auf Bariumsulfat niedergeschlagen, die 1.6-Dibenzoyl-fructose zurückerhalten konnte. Platinoxyd jedoch bewirkte keine Spaltung, sondern nur vollständige Hydrierung des Moleküls. Es nahmen sowohl die beiden Benzolringe der Benzoylgruppen wie der des Benzylidenrestes je 6 Wasserstoffatome auf. Die richtige Wahl des Katalysators ist also hier von ganz entscheidendem Einfluß.

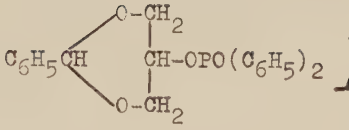
Die Zeitumstände haben es verhindert, diese Arbeiten zum Ende zu führen; ich hoffe aber, später auf die Versuche zurückgreifen zu können.

38) E. Fischer, B. 53, 1615 (1920)
39) Zervas u. Sessler, B. 66, 1698 (1933)

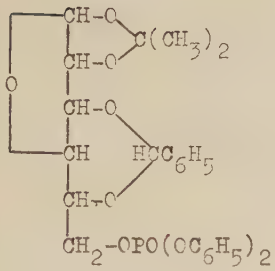
I



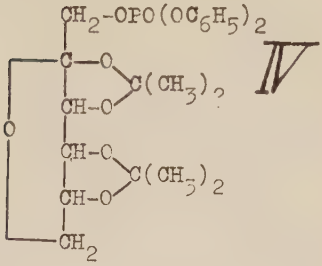
II



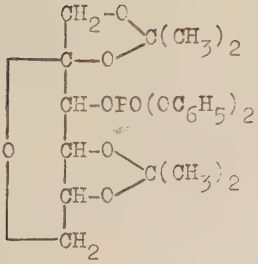
III



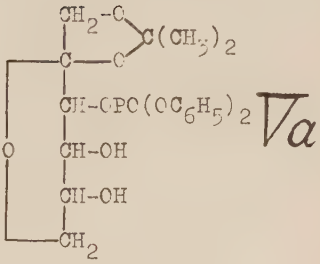
IV



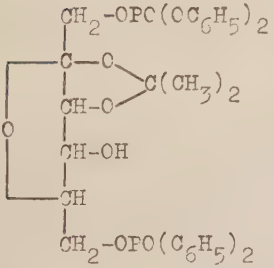
V



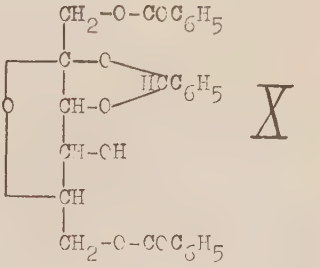
Va

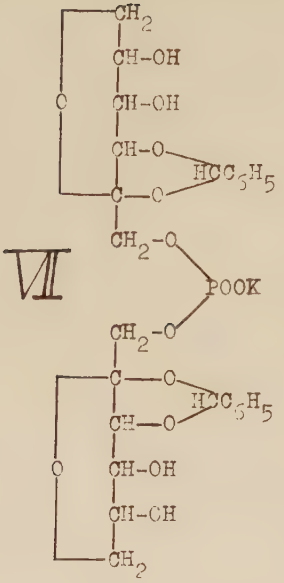


X

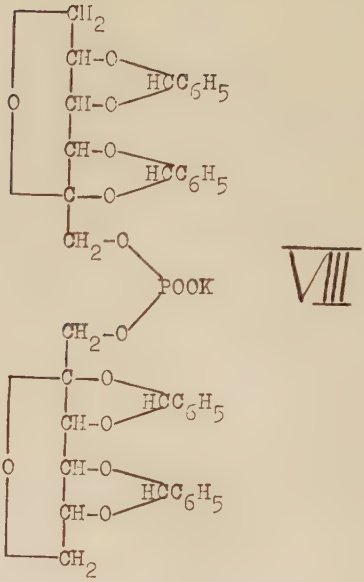


XI

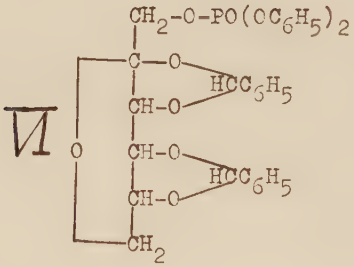




VII



VIII



VI

Beschreibung der Versuche

Diphenylphosphorsäure

Die Darstellung des für die folgenden Versuche benutzten Diphenylphosphorsäurechlorids $(C_6H_5O)_2POCl$ erfolgte im Prinzip nach der alten Vorschrift von J a c o b s e n 40) durch Erhitzen von Phenol mit Phosphoroxychlorid unter Rückfluß. Es kommt auf Mengenverhältnisse und Art des Erhitzens wesentlich an. Nimmt man 2 Mol. Phenol auf 1 Mol. Oxychlorid, so entstehen neben dem gewünschten Diphenylderivat schon erhebliche Mengen von Triphenylphosphat. Besser ist es, von etwa gleichen Gewichtsteilen Phenol und Oxychlorid auszugehen (Mol.-Verhältnis 1.5 : 1) und die Bildung größerer Mengen von Monophenyl-phosphorsäure-dichlorid in Kauf zu nehmen.

40) Jacobsen, B. 8, 1522 (1875)

Die Trennung der beiden Produkte ist leicht, da die Siedepunkte weit auseinander liegen. Beim Erhitzen ist wesentlich, daß man die Temperatur, gemessen im Kolben, allmählich ansteigen läßt, etwa innerhalb von 5,5 Stunden bis auf 180°, dann aber nach dem Nachlassen der ersten starken Entwicklung von Chlorwasserstoff bis auf 225° und kurze Zeit sogar auf 260°. Zu lange darf auf die hohe Temperatur nicht erhitzt werden, da sonst die Menge an Diphenylchlorid sich vermindert, offenbar infolge einer Disproportionierung in Monophenylchlorid und Triphenylphosphat. Bei fraktionierter Destillation ist der zwischen 191-194° bei 12 mm übergehende Anteil das gesuchte Diphenylchlorid, das durch nochmalige Destillation ganz einheitlich zu gewinnen ist. Ausbeute aus 250 g Phosphoroxychlorid etwa 190 g neben einer etwa gleichen Menge Monophenyldichlorid.

Zur Überführung in die Diphenylphosphorsäure selbst wurde das Monochlorid in 2-n.Natronlauge eingetragen und bis zur Lösung geschüttelt. Ansäuern mit Salzsäure läßt die Diphenylphosphorsäure kristallisiert ausfallen. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Wasser war sie auch für die katalytischen Versuche rein genug.

Zur hydrierenden Spaltung der Diphenylphosphorsäure wurden 9.4 g in 100 ccm Wasser gelöst und in 2 Portionen 0.4 g Platinoxyd nach A d a m s [35] zugesetzt. Beim Schütteln mit Wasserstoff wurde der Katalysator rasch reduziert und in wenigen Stunden 6.4 l Wasserstoff aufgenommen, was 95 % der Th. bedeutet. Der Kolbeninhalt bestand jetzt aus einer wässrigen Lösung, in der neben dem Katalysator ein helles Öl schwamm. Letzteres ließ sich abtrennen durch allmähliches Erwärmen des Kolbeninhalts bis auf etwa 75°. Das Destillat mußte sehr stark gekühlt werden, da die Substanz offenbar sehr flüchtig war. Mit Eis gekühlt erstarrte das übergegangene Öl zu weißen Kristallen vom Schmp. 6-7°, die sich nun leicht vom Wasser abtrennen ließen und mit Calciumchlorid nach Wiederauftauen getrocknet werden konnten. Erneut destilliert ging die Substanz bei 80-81° bei Atmosphärendruck über und wurde in der Vorlage rasch wieder fest. Sie erwies sich als reines Cyclohexan.

4.192 mg Sbst.: 13.166 mg CO_2, 5.385 mg H_2O

C_6H_{12} (84) Ber: C 85.62; H 14.38. Gef.: C 85,66; H 14.37.

In der ursprünglichen wässrigen Lösung, aus der das Cyclohexan abgetrieben war, war nach dem Abfiltrieren vom Katalysator freie Phosphorsäure leicht nachweisbar.

Diphenylester der α,ß-Aceton-glycerin-α'-phosphorsäure. I.

Acetonglycerin, dargestellt nach E. F i s c h e r und P f ä h l e r [41], wird in einem kleinen Überschuß von Chinolin oder besser Pyridin gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit der betreffenden Menge Diphenylphosphorsäurechlorid versetzt. Man läßt bei Zimmertemperatur stehen, bis nach zwei Tagen die bald beginnende Abscheidung von Basen-Chlorhydrat sich nicht mehr vermehrt. Es wird mit Eiswasser verdünnt, das ausgeschiedene Öl mit Äther aufgenommen und letzterer nun der Reihe nach mit verdünnter Schwefelsäure, Kaliumbicarbonat und Wasser gewaschen. Der mit Kalium-

41) E. Fischer u. Pfähler, B. 53, 1607 (1920) und Dworzak, Herrmann M. 52, 102 (1929)

carbonat getrocknete Äther hinterläßt beim Verdunsten in einer Ausbeute von über 80 % ein farbloses Öl, das den fast reinen Ester darstellt. Da der Körper im Gegensatz zu den im folgenden beschriebenen Substanzen bisher nicht kristallisierte und auch im Hochvakuum nur unter beginnender Zersetzung siedete, wurde das Rohprodukt direkt analysiert und auch weiter verarbeitet. Nach seiner Zusammensetzung ist es schon fast rein.

3.202 mg Sbst.: 6.792 mg CO_2, 1.547 mg H_2O - 0.9367, 0.8165 g Sbst.: 0.297, 0.2581 g $Mg_2P_2O_7$.

$C_{18}H_{21}O_6P$ (364.2) Ber: C 59.31, H 5.81, P 8.52
Gef: C 57.85, H 5.41, P 8.81, 8.85.

Zur hydrierenden Spaltung obigen Esters wurden, nachdem andere Katalysatoren versagt hatten, 7.3 g (1/50 Mol.) in 50 ccm Methylalkohol gelöst und mit 0.4 g Platinoxyd in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 10 Stunden waren 4.3 l aufgenommen, also eine zwischen 9-10 Mol. liegende Menge. Offenbar wurden nicht nur die beiden Phenyle abgespalten und hydriert (Verbrauch 8 H_2), sondern es mußte durch die entstandene Säuerung noch Aceton mit abgespalten und weiterhydriert sein. Hiermit stimmt auch die Isolierung von α-Glycerinphosphorsäure als Bariumsalz überein. Dazu wurde vom Katalysator abfiltriert und der Methylalkohol im Vakuum abgedampft. Bei Verarbeitung größerer Mengen ließ sich auch beim Versetzen des Methylalkohols mit Wasser Cyclohexan abscheiden. Der Verdampfungsrückstand wurde wiederholt in Wasser aufgenommen und eingedampft und schließlich mit Baryt neutralisiert. Beim Einengen der wässrigen Lösung fiel das Bariumsalz teilweise kristallin aus. Zur Analyse wurde bei 150° in der Trockenpistole getrocknet, wobei 2.56-3.21 % Wasser abgegeben wurden. Für ein glycerinphosphorsaures Barium mit 1/2 Mol. Kristallwasser berechnen sich 2.86 %. Das getrocknete Salz hatte die für glycerinphosphorsaures Barium zu erwartende Zusammensetzung.

5.158 mg Sbst.: 2.121 mg CO_2, 1.038 mg H_2O. - 0.2514 g Sbst. 0.0899 g $Mg_2P_2O_7$, 0.1901 g $BaSO_4$.

$C_3H_7O_6PBa$ Ber: C 11.71, H 2.29, P 10.09, Ba 44.68
Gef: C 11.21, H 2.25, P 9.96, Ba 44.50

E. Fischer und Pfähler [41] beschreiben ein wasserfreies Salz, das sie durch Erhitzen der wässrigen Lösung zum Sieden erhielten.

Sehr viel einfacher ist der Körper dadurch zu gewinnen, daß man den Diphenylester in der doppelten Menge Eisessig löst, mit der gleichen Menge Wasser versetzt und nun bei 45-50° eine Woche stehenläßt. Die Lösung wird nun mehrmals mit Wasser im Vakuum abgedampft, um Phenol, Essigsäure und Aceton zu entfernen, mit Baryt neutralisiert und eingeengt. Die Hauptmenge des glycerinphosphorsauren Bariums fällt zwar erst durch Aceton aus, es ist nach der Analyse jedoch ebenso rein wie das oben angeführte, durch Hydrierung gewonnene Produkt.

Diphenylester der α-α-benzal-glycerin-ß-phosphorsäure. II.

Das α-α'-Benzal-glycerin wurde nach G e r h a r d t [42] mit dem Schmp. 84° gewonnen. Die Darstellung des Phosphoesters des Benzalglycerins geht ganz wie beim Acetonglycerin geschildert, nur erfolgt beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser sehr bald die Kristallisation des ausgeschiedenen Öls. Es handelt sich um den gewünschten Diphenylester, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol aus weißen sechseckigen Tafeln vom Schmp. 72.5° besteht; gut löslich in Aceton, Chloroform und Essigester, nur in der Hitze gut löslich in Äthanol, Tetrachlorkohlenstoff und Äther, mäßig löslich in Benzin.

4.181 mg Sbst.: 9.799 mg CO_2, 1.946 mg H_2O - 5.937 mg Sbst.: 30.291 mg Ammonium-phosphor-molybdat.

$C_{22}H_{21}O_6P$ (412.2) Ber: C 64.05, H 5.13, P 7.53
Gef: C 63.92, H 5.21, P 7.40.

Zur Analyse dieser und der folgenden Substanzen sei noch bemerkt, daß für die Phosphor-, gegebenenfalls auch Bariumbestimmung der Aufschluß mit konz. Schwefelsäure und Wasserstoffperoxyd sich am besten bewährt hat. Der Phosphor wurde dann teilweise als Ammonium-magnesium-Phosphat gefällt, zweckmäßigerweise aber als Ammonium-phosphor-molybdat, wobei genau nach P r e g l - L i e b [43] verfahren wurde und auch deren Umrechnungsfaktor 0.014524 zugrunde gelegt wurde.

Der Versuch, diesen Ester katalytisch mit Platinoxyd als Katalysator zu spalten, ergab ein Reaktionsgemisch, aus dem nur ein kleiner Teil der Glycerin-ß-phosphorsäure als Doppelsalz mit Bariumhydrat zu fassen war. Es wird vermutet, daß im Hauptanteil der Wasserstoff zwar die Phenylreste abgespalten, den Benzylidenring aber nur aufhydriert hat, ohne ihn abzulösen. Es wurde an dieser Stelle den Beobachtungen nicht weiter nachgegangen, weil sich inzwischen gezeigt hatte, daß man die Substanz nur mit 65 %iger Essigsäure einige Tage bei 45-50° stehen lassen mußte, um die gewünschte Spaltung bis zur ß-Glycerin-phosphorsäure vorzutreiben, die bei entsprechender Arbeitsweise, wie beim Acetonglycerin geschildert, als Bariumsalz leicht zu fassen war.

Es wurde die lufttrockne Substanz analysiert, was sich auch bei weiteren Bariumsalzen als zweckmäßig erwiesen hat. Ist Kristallwasser vorhanden, ein häufiger Fall, so mußte teilweise das Trocknen bei so hoher Temperatur vorgenommen werden, daß dabei schon eine Zersetzung begann. Zudem sind manche der getrockneten Substanzen recht hygroskopisch. Daher wurde das meist kristallwasserhaltige Salz lufttrocken durchanalysiert und in einer gesonderten Probe der Kristallwassergehalt bestimmt.

5.310 mg Sbst.: 2.153 mg CO_2, 1.458 mg H_2O - 0.1550 g Sbst.: 0.1104 g $BaSO_4$, 0.0522 g $Mg_2P_2O_7$. - 0.4680 g Sbst. verloren bei 110° 0.0283 g Wasser.

---

42) DRP 253 083; C. 1912, II 1953
43) Pregl-Roth, Die quantitative Mikroanalyse, 4. Aufl. Berlin 1935, S. 158

$C_3H_7O_6PBa$, 1 H_2O Ber: C 11.06; H 2.79; P 9.52;
Ba 42,22; H_2O 5.6
Gef: C 11.06; H 3.07; P 9.38;
Ba 42.01; H_2O 6.0.

Diphenylester der 6-Phospho-1.2-aceton-3.5-benzal-glucose. III.

3.1 g Acetonbenzalglucose, dargestellt nach B r i g l und G r ü n e r [44], wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und unter Kühlung mit 2.7 g Diphenylphosphorsäurechlorid versetzt. Nach 36-stündigem Stehen wurde der durch Kristalle vom Pyridinchlorhydrat verfestigte Ansatz mit der eben hinreichenden Menge eiskalter, verdünnter Schwefelsäure zersetzt, das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und die Ätherlösung sorgfältig im Wechsel mit Wasser, verdünnter Lauge und Schwefelsäure gewaschen. Der mit festem Kaliumcarbonat getrocknete Auszug hinterließ beim Abdampfen das Lösungsmittel in mehr als 90 %iger Ausbeute, einen farblosen Sirup, der beharrlich amorph blieb. Leicht löslich in Benzol, Aceton, Dioxan, Eisessig, Alkohol, Äther und Essigester; löslich in Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform; schwer löslich in Ligroin.

Zur Analyse und Bestimmung der Drehung wurden 15 Stunden bei 100° über P_2O_5 in der Pistole getrocknet.

0.4908 g Sbst. in 5 ccm im 1 dm-Rohr.
α : + 1.65° (Aceton); $[\alpha]_D^{22}$: + 169°.

$C_{28}H_{29}O_9P$ (540.24) Ber: C 62.20; H 5.41; P 5.74
Gef: C 61.87; H 5.76; P 5.06.

3.394 mg Sbst.: 7.700 mg CO_2, 1.747 mg H_2O. -
5.763 mg Sbst.: 20.079 mg Ammoniumphosphormolybdat.

Die hydrierende Spaltung bot einen sehr anschaulichen Fall des Verhaltens des Benzylidenrestes in Gegenwart von Platinoxyd. 1.63 g amorpher Ester wurde mit 0.25 g Katalysator in 30 ccm Methanol hydriert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der kongosaure Rückstand mit Baryt neutralisiert und die filtrierte konz. Lösung mit Alkohol versetzt. Das ausgefällte Bariumsalz wurde im Exsiccator getrocknet und luftkonstant analysiert. Hierbei ergaben sich Werte, die nur auf das Salz einer Aceton-hexahydrobenzal-glucose-phosphorsäure passen.

3.874 mg Sbst.: 4.636 mg CO_2, 1.866 mg H_2O. -
5.881 mg Sbst.: 2.724 mg $BaSO_4$; 23.046 mg Ammonium-phosphormolybdat.

$C_{16}H_{25}O_9PBa \cdot 3\ H_2O$ (583.62)
Ber: C 32.90, H 5.35; Ba 23.54; P 5.32; 3 H_2O 9.3
Gef: C 32.64; H 5.39; Ba 23.20; P 5.69; 3 H_2O 9.9

---

44) Brigl u. Grüner, B. 65, 1433 (1932)

Bei mehrtätigem Stehenlassen des Esters in 70 %iger Essigsäure wurde Benzaldehyd frei. Das isolierte Bariumsalz reduzierte kräftig Fehling-Lösung.

4.211 mg Sbst.: 2.659 mg CO_2, 1.498 mg H_2O. -

6.986 mg Sbst.: 4.471 mg $BaSO_4$, 33.21 mg Ammoniumphosphormolybdat,

$C_6H_{11}O_9PBa$ (395.5) Ber: C 18.21; H 2.80; P 7.85; Ba 34.73

Gef: C 17.62; H 3.96; P 6.90; Ba 37.66.

Die Analyse sagt aus, daß die Substanz zwar wesentlich verunreinigt ist, jedoch in ihrer Zusammensetzung dem Bariumsalz des Robison-Esters sehr nahe kommt. [25]

Diphenylester der 1-Phospho-2.3-4.5-diaceton-fructose. IV.

1.3 g ß-Diaceton-fructose, dargestellt nach O h l e und K o l l e r [45] werden mit 1.6 g Pyridin übergossen und unter Kühlung mit Eiswasser 1.35 g Diphenyl-phosphorsäurechlorid zugegeben. Nach 24 Stunden wird die durch viel auskristallisiertes Pyridinchlorhydrat breiartig gewordene Masse mit 50 ccm Eiswasser zersetzt, Äther zugegeben und letzterer mit verd. Schwefelsäure und Lauge gewaschen. Der mit Kaliumcarbonat getrocknete Äther hinterläßt beim Abdampfen ein bald kristallisierendes Öl in einer Ausbeute von 2 g = 80 % d. Th.

Der Schmelzpunkt steigt beim Umkristallisieren aus viel Petroläther von 48° bis auf 52.5°. Die weißen Nädelchen lösen sich leicht in Aceton und Äther, mittelgut in den meisten organischen Lösungsmitteln, sehr wenig in Petroläther und Ligroin, nicht in Wasser. Die Substanz dreht schwach nach links.

0.3219 g zu 15 ccm in Aceton im 2 dm-Rohr: - 1.25°

$[\alpha]_D^{20}$: - 29.1°.

Die Analyse, auch die Molekulargewichtsbestimmung, bestätigen die Zusammensetzung $C_{24}H_{29}O_9P$.

7.018 mg Sbst.: 30.104 mg Ammoniumphosphormolybdat

4.369 mg Sbst.: 9.385 mg CO_2, 2.207 mg H_2O. -

$C_{24}H_{29}O_9P$ (492.25) Ber: C 58.51; H 5.94; P 6.30

Gef: C 58.61, H 5.65, P 6.23.

Der Ester wird durch 70 %ige Essigsäure nicht angegriffen; selbst n/5 H_2SO_4 läßt ihn bei wochenlanger Einwirkung intakt.

Zur Überführung in freie ß-Diacetonfructose-phosphorsäure-(1) wurden 10 g des kristallisierten Esters in 5 ccm Methylalkohol gelöst und mit PtO_2 als Katalysator hydriert, wobei 4 l Wasserstoff aufgenommen wurden. Die stark kongosaure Lösung wurde mit Baryt neutralisiert, von kleinen Mengen Bariumphosphat abfiltriert und

---

45) Ohle u. Koller, B. 57, 1571 (1924)

im Vakuum eingeengt. Es fiel in Nadeln ein Bariumsalz aus, welches ziemlich löslich in Wasser und Alkohol war und sich als das mit 3 aq kristallisierende normale Bariumsalz der ß-Diaceton-fructose-1-phosphorsäure erwies.

1.3837 g der lufttrocknen Substanz verloren beim Trocknen in der Pistole über P_2O_5 bei 80° 0.1360 g an Gewicht = 9.83 %. Die Bariumbestimmung der getrockneten Substanz ergab Ba 28.36 %.

$C_{12}H_{19}O_9PBa$ Ber: Ba 28.88 % -
$C_{12}H_{19}O_9PBa$, 3 aq. Ber: H_2O 10.2 %.

Der Körper ist offenbar identisch mit dem allerdings nur amorph beschriebenen Bariumsalz der 1-Phospho-diaceton-fructose, wie es Raymond und Levene [22] erhalten haben. Aceton war durch H_2SO_4 abspaltbar.

Die weitere Verarbeitung ist schon von Raymond und Levene [22] geschildert.

Diphenylester der 3-Phospho-1.2.4.5-diaceton-fructose. V.

Die α-Diacetonfructose wurde nach Ohle und Koller [45] dargestellt. Genau wie bei der ß-Diacetonfructose gelang die Phosphorylierung der α-Diacetonfructose leicht. Der in ausgezeichneter Ausbeute entstehende 3-Phosphoester kristallisiert aus Aceton und Wasser oder Benzin (Sdp. 110°) leicht in sechseckigen Blättchen vom Schmp. 71-72°. Er dreht stärker nach links als der 1-Phosphoester.

0.3982 g Sbst. zu 15 ccm im 2 dm-Rohr.
α: - 6.63 (Aceton); $[\alpha]_D^{16}$: - 124.9°

4.018 mg Sbst.: 8.656 mg CO_2, 2.047 mg H_2O
$C_{24}H_{29}O_9P$ (492.25) Ber: C 58.51, H 5.94;
Gef: C 58.75; H 5.70.

Von den beiden Acetonresten ist, genau wie bei der α-Diacetonfructose selbst, der in 4.5-Stellung haftende leicht ablösbar. Beim Stehenlassen in 70 %iger Essigsäure kristallisiert nach 1-2 Tagen in 50 %iger Ausbeute ein Produkt, das sich als das entsprechende Monoaceton-derivat erweist. Da der Körper neutral ist und Fehlingsche Lösung nicht reduziert, handelt es sich offenbar um den

Diphenylester der 3-Phospho-1.2-Monoaceton-fructose. Va.

Der Schmelzpunkt des Rohproduktes von etwa 133° steigt durch Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser auf 136°. Der Körper dreht schwächer nach links als das Diacetonderivat. Er löst sich gut in der Mehrzahl der organischen Lösungsmittel, schwer in Ligroin und Äther. Wasser löst nur in der Hitze etwas.

0.4188 g in Aceton zu 15 ccm, im 2 dm-Rohr: - 4.73°,
0.3205 g in Äthanol zu 15 ccm, im 2 dm-Rohr: - 4.12°.
$[\alpha]_D^{21}$: - 84,5° und - 96.4°.

4.453 mg Sbst.: 8.861 mg CO_2, 2.234 mg H_2O. -
7.588 mg Sbst.: 36.647 mg Ammoniumphosphormolybdat.

$C_{21}H_{25}O_9P$ (452.2) Ber: C 55.73, H 5.57, P 6.86.
Gef: C 54.27, H 5.61, P 7.01.

Durch Schütteln mit Aceton bei Gegenwart von wasserfreiem Kupfersulfat erfolgte Rückverwandlung in das Diacetonderivat. Längere Einwirkung von Essigsäure führte zu uneinheitlichen Produkten.

Unerwartet verlief auch die hydrierende Spaltung des Diphenylesters der 3-Phospho-diacetonfructose, wieder in Methanol in Gegenwart von Platinoxyd. Das isolierte Bariumsalz reduzierte Fehlingsche Lösung nicht, die Analyse bewies, daß neben den Phenylresten nur ein Acetonrest mit abgespalten war. Offenbar lag das Bariumsalz der 3-Phospho-1.2-monoacetonfructose vor, das mit zwei Molekülen Kristallwasser ausfiel. Das Kristallwasser war jedoch so locker gebunden, daß ein Teil davon an trocknen Tagen schon an der Luft wieder abgegeben wurde. Zur Analyse wurde trotzdem die lufttrockne Substanz genommen.

4.043 mg Sbst.: 3.449 mg CO_2; 1.552 mg H_2O. -
0.2130 g Sbst.: 0.0484 g $Mg_2P_2O_7$; 0.1025 g $BaSO_4$. -
0.9530 g Sbst. verloren über P_2O_5 im Vakuum 0.0654 g H_2O.

$C_9H_{15}O_9PBa \cdot 2\ H_2O$ (471.5)
Ber: C 22.90, H 4.06, P 6.57, Ba 29.14, H_2O 7.6
Gef: C 23.27, H 4.29, P 6.33, Ba 28.32, H_2O 6.9

Weitere Behandlung mit n/10-H_2SO_4 führte unter Abspaltung von Aceton zu einer Fehlingssche Lösung stark reduzierenden Substanz, die Phosphorsäure noch in organischer Bindung enthielt, also offenbar die schon von anderer Seite [22] beschriebene 3-Phospho-fructose darstellte.

Diphenylester der 1-Phospho-2.3-4.5-Dibenzal-fructose. VI.

0.89 g Dibenzalfructose nach Brigl und Schinle [46] wird in 0.8 g Pyridin fein verteilt und unter Kühlung mit 0.67 g Diphenylphosphorsäurechlorid versetzt, wobei unter schwacher Selbsterwärmung das Zuckerderivat in Lösung geht. Alsbald tritt Abscheidung von Pyridinchlorhydrat ein. Nach 48-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde in Äther oder besser Chloroform aufgenommen und die Lösung mit Eiswasser, kalter, verd. Schwefelsäure und Natronlauge durchgeschüttelt. Der Ester kristallisierte schon aus einer konz. Ätherlösung leicht in feinen Nädelchen aus. Die Ausbeute betrug 85 %. Der Körper ist leicht löslich in Aceton, löslich in Äthanol, Chloroform, Eisessig; mäßig löslich in Methanol und Äther, sehr wenig löslich in Tetrachlorkohlenstoff und siedendem Benzin (110°). Aus Methanol mehrfach umkristallisiert stieg der Schmelzpunkt auf 114-115°.

---

46) Brigl u. Schinle, B 66, 330 (1933)

4.215 g Sbst.: 10.070 mg CO_2, 1.887 mg H_2O. -

$C_{32}H_{29}O_9P$ (588.25) Ber: C 65.28, H 4.97,
Gef: C 65.16, H 5.01,

0.307 g Sbst. zu 15 ccm, im 2 dm-Rohr: - 1.6°
$[\alpha]_D^{20}$: (Aceton) - 40°.

Der Ester widerstand den Abbauversuchen mit Essigsäure und gab bei der hydrierenden Spaltung mit Platinoxyd uneinheitliche Ergebnisse.

Abweichend von den Angaben Brigl und Schinle's[46, 47] über die Darstellung der Dibenzalfructose stellte ich fest, daß der Dibenzalzucker nur etwa die Hälfte der Ausbeute ausmachte. Eine Monobenzalfructose hatten schon Brigl u. Widmaier[47] in der in Tetrachlorkohlenstoff unlöslichen Fraktion festgestellt.

Der in Tetrachlorkohlenstoff unlösliche Anteil des Rohkristallisates erwies sich als ein Gemisch von 1.2-Monobenzalfructose mit einem anderen Benzalzucker, der nach der Analyse als eine Dibenzalfructose zu betrachten ist.

4.222 mg Sbst.: 10.565 mg CO_2, 2.293 mg H_2O. -

$C_{13}H_{16}O_6$ Ber: C 58.19; H 6.02;
$C_{20}H_{20}O_6$ Ber: C 67.38; H 5.66.
Gef: C 68.25; H 6.08.

Der neue Körper hat nach häufigem Umkristallisieren aus Äthanol den Schmelzpunkt 146-147°; er ist unlöslich in Tetrachlorkohlenstoff, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert. Mineralsäuren spalten Benzaldehyd ab.

0.4094 g zu 15 ccm im 2 dm-Rohr: - 9.01°
$[\alpha]_D^{20}$: (Aceton): - 165°.

<u>Kaliumsalz der Bis-(2.3-Monobenzalfructose)-1-phosphorsäure. VII.</u>

2.8 g Monobenzal-fructose nach Brigl und Widmaier[47] wurden in 20 ccm Dioxan gelöst und auf dem Wasserbad auf 80-90° erwärmt. In Gegenwart von 5 g gepulvertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat wurde im Laufe von 15 Minuten eine Lösung von 2.7 g Diphenylphosphorsäurechlorid in 10 ccm Dioxan zugetropft. Dabei war eine schwache Gasentwicklung zu beobachten. Nach einhalbstündigem Stehen wurde heiß vom Bodensatz abgesaugt und aus dem Filtrat das Dioxan bei vermindertem Druck in eine eisgekühlte Vorlage überdestilliert. Der zähe Rückstand kristallisierte nach einigen Stunden zu feinen Nadelbüscheln, rascher beim Anreiben mit wenig Aceton. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus siedendem Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 171° (unscharf, Sintern ab 155°). Die Kristalle sind leicht löslich in Wasser und Aceton; löslich in Äthanol und Methanol, mäßig löslich in Essigester, sehr wenig löslich in Äther und Petroläther. Die Analyse bewies den Gehalt an Kalium.

---

47) Brigl u. Widmaier, B. 69, 1222 (1936)

Im Bodensatz wurde neben Kaliumcarbonat diphenylphosphorsaures Kalium nachgewiesen.

5.277 mg Sbst.: 10.055 mg CO_2, 2.372 mg H_2O. -
5.701 mg Sbst.: 19.586 mg Ammoniumphosphormolybdat
0.2010 g Sbst.: 0.0428 g $KClO_4$.

$C_{26}H_{30}O_{14}PK$ (636.35)
Ber: C 49.03, H 4.74, P 4.89, K 6.14,
Gef: C 51.97, H 5.03, P 4.99, K 6.01.

Mono-phenylester der Bis-(2.3-4.5-Dibenzal-fructose)-1-phosphorsäure. VIII.

3.6 g Dibenzalfructose nach Brigl und Schinle [46] wurden in 7 ccm Pyridin durch Verreiben fein verteilt und unter Kühlung mit 1.05 g Monophenyl-phosphorsäuredichlorid versetzt. Nach zweitätigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt in viel Äther aufgenommen und mit Wasser, kalter verd. Schwefelsäure und Lauge gewaschen. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Verdampfen des Lösungsmittels kristallisierten aus der dickflüssigen Ätherlösung feine, weiche Nadeln vom Schmp. 133-136°. Ausbeute 2 g = 45 %. Sie wurden durch Verreiben mit einer Mischung von 1 Teil Äther mit 2 Teilen Petroläther von anhaftenden, klebrigen Anteilen befreit. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 156-159°. Die Kristalle sind löslich in Alkohol, mäßig löslich in Essigester und Äther, unlöslich in Wasser.

5.132 mg Sbst.: 12.190 mg CO_2, 2.400 mg H_2O,
11.583 mg Sbst.: 25.880 mg Ammoniumphosphormolybdat.

$C_{46}H_{43}O_{14}P$ (850.36) Ber: C 64.67, H 5.09, P 3.63
Gef: C 64.80, H 5.23, P 3.25

Tetraphenylester der 1.6-Diphospho-2.3-aceton-fructose. IX.

Ausgangsmaterial war die 2.3-Aceton-fructofuranose, dargestellt nach Zervas und Sessler [39], nur wurde bei der Gewinnung der als Zwischenkörper notwendigen 1.6-Dibenzoylfructose die von Brigl und Schinle [48] ausgearbeitete Verbesserung benutzt.

3.1 g reine 2.3-Aceton-fructo-furanose wurden in 11 g Pyridin unter Kühlung gelöst und langsam 7.55 g Diphenyl-phosphorsäurechlorid zugetropft. Nach 36-stündigem Stehenlassen wurde mit Chloroform aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure, n/2-NaOH und Wasser durchgeschüttelt, die Chloroformlösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der zunächst amorphe Rückstand betrug 5.8 g (60 % d. Th.) und ließ beim Verreiben mit Äther in diesem sehr schwer lösliche Kristalle ausfallen, die aus Benzol und Methanol umkristallisiert werden konnten und schließlich bei 120.5° schmolzen. Sie drehten ähnlich schwach nach rechts wie die Acetonfructose selbst.

48) Brigl u. Schinle, B. 67, 129 (1934)

0.2107 g in 15 ccm Aceton, im 2 dm-Rohr: α: + 0.35°
$[\alpha]_D^{19}$: + 12.4°.

4.031 mg Sbst.: 8.497 mg CO_2, 1.794 mg H_2O. -

4.241 mg Sbst.: 26.614 mg Ammoniumphosphormolybdat.

Monophosphat $C_{21}H_{25}O_9P$ (452.2) Ber: C 55.79, H 5.57, P 6.86.

Diphosphat $C_{33}H_{34}O_{12}P_2$ (684.3) Ber: C 57.87, H 5.01, P 9.07
Gef: C 57.49, H 4.98, P 9.11.

Der Versuch, diesen Ester mit Essigsäure zu spalten, mißlang. Auch nach tagelangem Stehenlassen in 65 %iger Essigsäure bei 40° ließ sich nur unverändertes Ausgangsmaterial fassen. Es wurde deshalb die Hydrierung in Essigsäure versucht. Wasserstoff wurde zwar normal aufgenommen, die Aufarbeitung ergab jedoch die Gegenwart anorganischer Phosphorsäure und ein Bariumsalz, das nach seinen Ba- und P-Werten (35.11 und 8.46 %) im wesentlichen das Bariumsalz einer Fructosemonophosphorsäure war (theor. 34.76 und 7.84 %), dem nur kleinere Anteile der Diphosphorsäure (theor. 44.92 und 10.14 %) beigemengt sein konnten. Auch eine vorsichtig aufgearbeitete, hydrierende Spaltung in Methanol, bei der keine Reduktion auftrat, also der Isopropylidenrest nicht abgespalten war, ergab ähnliche Ba- und P-Werte. Offenbar wird die Phosphorsäure am Kohlenstoff 1 in dem sauer gewordenen Medium abgespalten.

1.6-Dibenzoyl-2.3 (oder 2.4)-benzal-fructo-furanose. X.

1.6-Dibenzoylfructose wird mit 8 Teilen Benzaldehyd übergossen und nach Zusatz von 2 Teilen wasserfreiem Zinkchlorid kräftig auf der Maschine geschüttelt. Zuerst erfolgt Lösung, dann verdickt sich die Lösung unter Abscheidung von Kristallen. Nach zweitägigem Aufbewahren, wobei zwischendurch immer wieder kurz, aber kräftig durchgeschüttelt wird, wird mit Petroläther und Wasser durchgearbeitet. Es scheidet sich ein Kuchen aus, der unter Petroläther allmählich kristallin wird. Dieser enthält ein Gemisch von Benzalkörpern, indem man nach scharfem Trocknen zunächst aus wenig Methylalkohol umlöst oder die ätherische Lösung fraktioniert mit Petroläther fällt. Man erhält neben kleinen Teilen eines bei 136° schmelzenden Produktes, das eine schwache Linksdrehung zeigt, in der Hauptsache einen Körper, der sich aus Benzol mit dem Schmelzpunkt 85° abscheidet, aus Eisessig oder Methylalkohol auf vorsichtigen Wasserzusatz aber mit dem Schmelzpunkt 102-103°. Da die höher schmelzende Modifikation aus Benzol wieder mit dem Schmp. 85° herauskommt, liegt wohl Dimorphismus vor. Die Drehung ist, unabhängig vom Schmelzpunkt, in Aceton + 26 bis + 28°. Daß der aus Benzol ausgeschiedene Körper nicht etwa fester gebundenes Kristallbenzol enthält, zeigt die Verbrennung nach Trocknung im Exsiccator.

5.557 mg Sbst.: 13.995 mg CO_2, 2.649 mg H_2O. -

$C_{27}H_{24}O_8$ (476.2) Ber: C 68.04, H 5.08.
Gef: C 68.69, H 5.33.

Da der Körper Fehlingsche Lösung nicht reduziert, sitzt der Benzalrest in 2.3- oder, weniger wahrscheinlich, in 2,4-Stellung.

Weil es interessierte, ob, wie bei der Acetonfructose, dieses Benzalderivat der Fructofuranose sein Ringsystem behielt, wenn die Benzoyle abgespalten wurden, wurde eine Verseifung mit methylalkoholischem Baryt angesetzt. Es gelang bisher nicht, die neue Benzalfructose kristallisiert zu erhalten. Offenbar lag aber das Furanosederivat vor, denn die spezifische Drehung des Sirups ist

$$[\alpha]_D^{24}: + 4.2,$$

während die von B r i g l und W i d m a i e r [47] beschriebene 2.3-Benzal-fructo-pyranose eine ganz starke Linksdrehung von -183° hatte.

Diese Benzal-fructo-furanose sollte aber zur Gewinnung des gewünschten Diphosphorsäureesters geeignet sein. In diesem Zusammenhang war es wichtig, festzustellen, ob eine katalytische Abspaltung des Benzalrestes möglich war. Dies konnte u.U. Schwierigkeiten machen. Hatten doch gerade B r i g l und W i d m a i e r [47] in der genannten Arbeit festgestellt, daß die katalytische Abspaltbarkeit von Benzylidenresten stark von den sonstigen Substituenten abhängig ist. Es wurde deshalb die 1.6-Dibenzoyl-2.3-(2.4)-benzalfructose zunächst in 90 %igem Methanol bei Gegenwart von Phosphorsäure und mit PtO_2 als Katalysator hydriert. Es wurde eine sehr große, 9-10 Mol. betragende Wasserstoffmenge aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde der Methylalkohol im Vakuum entfernt, und der Rückstand mit Benzol und Wasser durchgeschüttelt. Der Benzolrückstand kristallisierte rasch beim Verreiben mit Petroläther, hatte den Schmelzpunkt 82° und zeigte keine Wirkung auf Fehlingsche Lösung. Er war unlöslich in Wasser, gut löslich in Aceton und Alkohol. Scharf getrocknet gab er Analysenwerte, die zu der Formel $C_{27}H_{42}O_8$ stimmten, unterschied sich also vom Ausgangsmaterial $C_{27}H_{24}O_8$ durch Mehrgehalt von 3 x 6 Wasserstoffatomen.

4.124 mg Sbst.: 9.876 mg CO_2, 3.126 mg H_2O. -
$C_{27}H_{42}O_8$ (494.3) Ber: C 65.55, H 8.56,
Gef: C 65.31, H 8.48.

Wurde aber die Hydrierung mit Pd·$BaSO_4$ in 90 %igem Methylalkohol bei Gegenwart von etwas Phosphorsäure vorgenommen, so war die Aufnahme an Wasserstoff viel geringer. Die vom Katalysator abfiltrierte und dann etwas eingeengte Lösung gab nach Wasserzusatz eine Fällung, die aus Essigester auf Zusatz von Petroläther kristallin herauskam und nach Wiederholung des Verfahrens den Schmelzpunkt 109-111° hatte. Da der Körper Fehlingsche Lösung deutlich reduzierte, lag offenbar noch nicht ganz reine 1.6-Dibenzoyl-fructose (Schmp. 114-115°) vor.

4.787 mg Sbst.: 10.660 mg CO_2, 2.221 mg H_2O. -
$C_{20}H_{20}O_8$ (388.2) Ber: C 61.82, H 5.20;
Gef: C 60.73, H 5.19.

Lebenslauf

Am 11. Dezember 1911 wurde ich als zweiter Sohn des Chemikers Ernst Müller und seiner Ehefrau Luise, geb. Witte, in Berlin geboren. Nach dem Besuch der Gemeindeschule und der VI. Oberrealschule in Berlin bis zur Reifeprüfung Ostern 1931 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin, um bis zum Herbst 1935 Chemie im Hauptfach zu studieren. Nach freiwillig-einjähriger Dienstzeit beim Heer legte ich im März 1937 das II. Chemische Verbandsexamen ab und war anschließend bis zum Kriegsbeginn 1939 im Institut für Veterinärchemie der Universität Berlin mit der Anfertigung meiner Dissertationsarbeit beschäftigt. Seit dem März 1938 bin ich an diesem Institut mit der Verwaltung einer Assistentenstelle betraut.

Ich bin seit dem 2. November 1933 Angehöriger der ᛋᛋ und seit dem 1. Mai 1937 Mitglied der NSDAP. Seit Mitte September 1939 stehe ich als Unteroffizier im Felde.

Herstellung: V D I - V e r l a g GmbH, Berlin NW 7